

肥胖相关胰岛素抵抗分子机制的研究进展

黄 艳¹, 赵亚萍¹ 综述, 王加林² 审校

[摘要] 肥胖往往伴随着高胰岛素血症和胰岛素抵抗,其发生机制一直是研究的热点,近年来有关肥胖胰岛素抵抗的分子机制研究形成了多种学说,包括内分泌学说、游离脂肪酸学说、炎症学说、神经学说、细胞内学说等,本文就此作一综述。

[关键词] 肥胖;胰岛素抵抗;分子机制

中图分类号: R587.1 文献标志码: A 文章编号: 1672-271X(2010)06-0526-04

肥胖在全世界已呈流行态势^[1],我国的统计数据同样不容乐观^[2],约有 1/3 的成人体重超重,近 1/5 患有肥胖症。肥胖已成为严重影响人类身心健康和社会发展的疾病之一。胰岛素抵抗是与肥胖最为相关的症状,是肥胖引起代谢失调的基础,研究肥胖相关胰岛素抵抗发生的分子机制对于肥胖及其相关疾病的防治意义重大,近年来这一领域的研究取得了较大的进展,形成了多种学说,本文就此作一综述。

1 内分泌学说

近年来的研究发现,脂肪组织不仅是机体贮存能量、维持代谢稳态的重要场所,还具有重要的内分泌功能,可以分泌脂联素(Adiponectin)、瘦素(Leptin)、抵抗素(Resistin)、视黄醇结合蛋白 4(retinol-binding protein 4, RBP4)等细胞因子和激素,通过自分泌、旁分泌、内分泌等多种方式影响机体的胰岛素敏感性^[3]。肥胖时脂肪组织的内分泌功能发生显著变化,不但保护性因子 Adiponectin 分泌显著减少,还过多分泌 Leptin、Resistin、RBP4 等,参与肥胖相关胰岛素抵抗的发生发展。

Adiponectin 是 1995 年发现的一种类似于补体 1q 的分泌型蛋白,主要由成熟脂肪细胞合成和分泌。脂联素与其受体结合后,通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)等一系列下游信号分子,影响细胞脂肪酸氧化和葡萄糖代谢。肥胖患者 Adiponectin 水平显著降低,Adiponectin 减少可能是肥胖患者产生胰岛素抵抗的重要原因之一。Adiponectin 基因缺陷鼠在给予高脂饮食后,血清脂肪酸增高、糖耐量下降及胰岛素抵抗的

发生会明显提前。胰岛素抵抗模型动物在给予 Adiponectin 治疗后,其胰岛素抵抗症状可以得到明显改善^[4]。

Leptin 是一种主要由脂肪细胞产生的激素,由肥胖基因(obese gene, ob 基因)编码。由于该因子不仅与下丘脑 Leptin 受体结合,影响神经肽 Y 等多种神经内分泌激素的分泌,引起食欲下降,而且能增加交感神经活性,激活脂肪细胞膜上的肾上腺素能受体,促进脂肪分解,使大量储存的能量转变成热能释出,在机体代谢平衡起重要作用。然而后续的研究却发现,无论是在动物还是人类肥胖患者,由 ob 基因或其受体基因缺陷所致的 Leptin 缺乏现象并不常见,相反却具有较高水平的 Leptin 血症,其血清 Leptin 浓度、下丘脑与外周脂肪组织中 ob 基因的 mRNA 水平均明显高于非肥胖患者,提示个体肥胖的发生并非在于真正意义上的 Leptin 缺乏,而可能是由于到达下丘脑中枢与外周组织的 Leptin 无法最大限度地发挥生物学活性,呈现出这种内源性 Leptin 抵抗倾向。这种 Leptin 抵抗可能是诱发胰岛素抵抗的重要因素,并与胰岛素抵抗共同成为许多代谢性疾病的发病基础^[5-6]。

Resistin 为富含半胱氨酸的多肽类激素,由脂肪细胞特异性分泌。体外研究和动物实验的结果均证实 Resistin 可导致胰岛素抵抗,Resistin 可以抑制 3T3-L1 前体脂肪细胞向成熟脂肪细胞的分化,肥胖动物模型 ob/ob (obese) 小鼠和 db/db (deabetes) 小鼠血浆 Resistin 水平均明显升高,注射 Resistin 抗体后可以恢复胰岛素的敏感性并且能够降低血糖的水平^[7]。但 Resistin 与胰岛素抵抗的关系目前尚存争议,尤其表现在人类的研究中。Reinehr 等^[8]的研究结果则显示,Resistin 水平与肥胖无显著性相关。近年来 Resistin 在免疫及炎症中的作用受到重视。

RBP4 是 Yang 等^[9]采用基因芯片技术发现的高表达于葡萄糖转运子 4 (glucose transporter 4,

作者简介: 黄 艳(1978-),女,江苏涟水人,大专,检验师,从事免疫学检验工作

作者单位: 223001 江苏淮安,解放军 82 医院,1. 检验科,2. 内分泌科

GLUT4) 基因敲除小鼠脂肪组织的脂肪源性细胞因子, 进一步研究发现肥胖小鼠模型血清 RBP4 水平显著升高, 注射重组 RBP4 后可以引起小鼠胰岛素抵抗。有关人类的研究也有类似的结果: 肥胖患者血清 RBP4 水平及腹部脂肪 RBP4 表达明显增高, 且与空腹血糖及体重指数呈显著正相关关系^[10]。

2 游离脂肪酸学说

肥胖时脂肪细胞增大, 体脂量增加, 脂肪酸释放也相应增加, 游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA) 的释放与利用失去动态平衡, 从而导致血浆 FFA 浓度升高。高 FFA 血症是肥胖引发胰岛素抵抗的重要致病因素之一^[11]。FFA 通过葡萄糖-脂肪酸循环与葡萄糖相互竞争, 抑制基础状态和胰岛素刺激后组织对葡萄糖的摄取与利用, 造成组织对胰岛素的敏感性降低。高 FFA 还可以增加组织细胞膜的流动性, 从而降低镶嵌在双层脂质内的胰岛素受体数量和活性, 使组织对胰岛素的敏感性下降。FA 及其代谢产物: 乙酰辅酶 A, 神经酰胺和二酰甘油均可以作为信号分子, 激活蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)、c-Jun 氨基端激酶 (c-Jun N-terminal kinases, JNKs)、核因子 $\kappa\beta$ (nuclear factor- β , NF- $\kappa\beta$)、NF- $\kappa\beta$ 抑制因子激酶 β (inhibitor of NF- $\kappa\beta$ kinase, IKK β) 等蛋白酶, 抑制胰岛素受体底物的磷酸化, 损害胰岛素信号转导^[12-13]。另外, 高 FFA 还能降低胰岛素清除, 有研究表明血浆 FFA 明显增高的腹型肥胖患者机体胰岛素清除率较非肥胖者降低 3 倍^[14]。

3 炎症学说

近年来流行病学研究和临床研究均表明: 炎症与肥胖、胰岛素抵抗与 2 型糖尿病的发生有着密切的关系。肥胖患者全身处于慢性炎症状态, 其白色脂肪组织中的脂肪细胞以及浸润其中的巨噬细胞可以分泌多种炎症因子, 如: 肿瘤坏死因子 α (TNF α)、白细胞介素 6 (IL-6) 等, 这些炎症因子以自分泌、旁分泌、内分泌的形式参与肥胖相关胰岛素抵抗的发生发展^[15]。

TNF α 是第一个被发现参与肥胖和胰岛素抵抗发生机制的炎症因子。脂肪组织中 TNF α 来源于脂肪细胞及其间质细胞^[15]。肥胖动物和人类肥胖患者 TNF α 表达均增高, 而且与肥胖程度和胰岛素抵抗正相关。动物 TNF α 或其受体基因敲除后其胰岛素敏感性可得到显著改善^[16]。TNF α 主要通过与其受体 1 结合后激活 NF- $\kappa\beta$ 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 等信

号分子, 抑制胰岛素受体、胰岛素受体底物酪氨酸磷酸化以及过氧化物酶体增植物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)、GLUT4 表达发挥作用^[17]。

IL-6 是与肥胖和胰岛素抵抗密切相关的另一个重要的炎症因子^[18], 在基础状态下, 全身约有 30% 的 IL-6 来源于脂肪组织, 肥胖患者血浆 IL-6 水平与肥胖程度、糖耐量低减、胰岛素抵抗呈正相关, 体重下降后 IL-6 水平明显下降, 胰岛素敏感性也显著改善, 但也有研究认为, 机体 IL-6 水平可能与体脂含量关系更为密切^[19]。

细胞因子信号传导抑制蛋白 (suppressor of cytokine signaling, SOCS) 是一组与肥胖胰岛素抵抗相关的炎症介质。SOCS 家族在细胞因子信号转导过程中起负反馈调节作用, 目前发现 SOCS 家族中至少有 SOCS1、SOCS3、SOCS6 三个成员涉及到胰岛素信号转导, 其中有关 SOCS3 的研究更为深入, 参与 TNF α 、IL-6 以及诸多脂源性细胞因子引起胰岛素抵抗的分子机制。有研究显示, 肝脏过表达 SOCS3 可引起全身的胰岛素抵抗, 而减少 SOCS3 表达可对抗饮食诱导的肥胖以及胰岛素抵抗的发生^[20]。

近来又发现一些炎症因子与肥胖、胰岛素抵抗存在联系。Shi 等^[21]研究表明, 在获得性免疫中起关键作用的 Toll-like 受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4) 可由 FFA 激活, 而 TLR4 基因敲除小鼠对脂质输入引起的胰岛素抵抗具有保护作用。

4 神经学说

大脑尤其是下丘脑在机体葡萄糖内环境稳态中起着关键作用。大脑发送信号控制进食行为和新陈代谢, 促进能量贮存, 维持内环境稳定。在外周糖代谢的中枢控制中, Leptin 和胰岛素起着重要作用。脂质营养不良和 Leptin 缺乏鼠的胰岛素抵抗症状虽然通过中枢及外周给予 Leptin 均可得到改善, 但外周给药的剂量则要大得多。另外抑制下丘脑胰岛素受体功能可导致肝脏胰岛素抵抗^[22]。

FFA 也可以通过中枢作用影响胰岛素效应。中枢给予油酸和肉碱棕榈酰转移酶-1 (CPT-1) 抑制剂均可以增加肝胰岛素敏感性, 其机制可能是通过激活脑干区控制副交感神经的神经元, 调节肝脏迷走神经而起作用^[23]。中枢神经系统对于昼夜节律的控制, 小鼠下丘脑调节生物钟的关键组分如果发生缺失就会发展为代谢综合症: 高脂血症、肝脂肪变性和高血糖。最近有研究发现轮班工作的工人发生糖尿病的危险性要高于日班

的工人^[24]。

5 细胞内学说

肥胖患者由于循环 FFA 及其他脂质持续升高导致肌肉和肝脏三酰甘油的异位积聚,线粒体解偶联和 β 氧化增加,从而升高活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)导致氧化应激。有研究表明,健康人输注 FFA 后会引发氧化应激反应和胰岛素抵抗,而再输入抗氧化剂如谷胱甘肽后则能逆转胰岛素抵抗症状。氧化应激导致胰岛素抵抗的机制可能与其激活丝氨酸/苏氨酸激酶信号的级联反应,降低胰岛素受体底物-1 和胰岛素受体底物-2 酪氨酸磷酸化有关^[25]。

有研究发现,DIO 大鼠,ob/ob 鼠脂肪细胞出现线粒体 DNA 数量的下降及形态功能的异常,db/db 鼠线粒体形态及功能的改变则更为明显,并伴脂肪酸氧化功能的下降,胰岛素增敏剂对这些改变均有逆转作用^[26]。2 型糖尿病肥胖患者脂肪细胞线粒体出现类似 db/db 鼠的改变,而且骨骼肌线粒体也发生同样的变化^[27]。由此可知,线粒体与肥胖、胰岛素抵抗及 2 型糖尿病发生发展有着密切的关系。

内质网应激是另一个涉及胰岛素抵抗的细胞内途径。过表达内质网伴侣蛋白对肥胖所致的 2 型糖尿病具有保护作用,同样,肥胖动物经给予化学伴侣蛋白治疗后可缓解内质网应激状态,进而改善胰岛素的敏感性^[28]。另外,化学伴侣蛋白敲除后可导致糖尿病^[29]。肥胖患者脂质的异位积聚,干扰细胞正常营养和能量代谢,进而使组织细胞结构发生变化可能是触发内质网应激的重要原因。

肥胖相关胰岛素抵抗的机制十分复杂。在肥胖、胰岛素抵抗发生过程中绝不是单一因素的作用,而是各种机制相互影响,相互交叉作用的结果,在胰岛素抵抗的防治过程中如何选择适当的因素,进行适当的干预,产生良好的效果而又不至于引起或加剧其他疾病亦将成为肥胖防治的新的挑战。

【参考文献】

- [1] Nguyen DM, El-Serag HB. The epidemiology of obesity [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2010, 39(1): 1-7.
- [2] Jia WP, Wang C, Jiang S, et al. Characteristics of obesity and its related disorders in China [J]. *Biomed Environ Sci*, 2010, 23(1): 4-11.
- [3] Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ [J]. *Mol Cell Endocrinol*. 2010, 316(2): 129-139.
- [4] Kawano J, Arora R. The role of adiponectin in obesity, diabetes, and cardiovascular disease [J]. *J Cardiometa Syndr*, 2009, 4(1): 44-49.
- [5] Bjørbaek C. Central Leptin receptor action and resistance in obesity [J]. *J Investig Med*, 2009, 57(7): 789-794.
- [6] De Luis DA, Perez Castrillón JL, Dueñas A, et al. Leptin and obesity [J]. *Minerva Med*, 2009, 100(3): 229-236.
- [7] Barnes KM, Miner JL. Role of resistin in insulin sensitivity in rodents and humans [J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2009, 10(1): 96-107.
- [8] Reinhr T, Roth CL, Menke T, et al. Resistin concentrations before and after weight loss in obese children [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2006, 30(2): 297-301.
- [9] Yang Q, Graham TE, Mody N, et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes [J]. *Nature*, 2005, 436(7049): 356-362.
- [10] Kelly KR, Kashyap SR, O'Leary VB, et al. Retinol-binding protein 4 (RBP4) protein expression is increased in omental adipose tissue of severely obese patients [J]. *Obesity*, 2010, 18(4): 663-666.
- [11] Boden G. Obesity and free fatty acids [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2008, 37(3): 635-646.
- [12] Boden G, She P, Mozzoli M, et al. Free fatty acids produce insulin resistance and activate the proinflammatory nuclear factor- κ B pathway in rat liver [J]. *Diabetes*, 2005, 54(12): 3458-3465.
- [13] Hotamisligil GS. Role of endoplasmic reticulum stress and c-Jun NH2-terminal kinase pathways in inflammation and origin of obesity and diabetes [J]. *Diabetes*, 2005, 54(12): S73-S78.
- [14] Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance [J]. *J Clin Invest*, 2000, 106(2): 171-176.
- [15] Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance [J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(6): 2169-2180.
- [16] Nieto-Vazquez I, Fernández-Veledo S, Krämer DK, et al. Insulin resistance associated to obesity: the link TNF- α [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2008, 114(3): 183-194.
- [17] Tzanavari T, Giannogonas P, Karalis KP. TNF- α and obesity [J]. *Curr Dir Autoimmun*, 2010, 11: 145-156.
- [18] 陈淑红, 郑少雄. 白细胞介素 26 与胰岛素抵抗 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2006, 26(3): 167-169.
- [19] Krook A. IL-6 and metabolism—new evidence and new questions [J]. *Diabetologia*, 2008, 51(7): 1097-1099.
- [20] Lebrun P, Van Obberghen E. SOCS proteins causing trouble in insulin action [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2008, 192(1): 29-36.
- [21] Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, et al. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance [J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(11): 3015-3025.
- [22] Pocai A, Morgan K, Buettner C, et al. Central leptin acutely reverses diet-induced hepatic insulin resistance [J]. *Diabetes*, 2005, 54(11): 3182-3189.
- [23] Pocai A, Obici S, Schwartz GJ, et al. A brain-liver circuit regulates glucose homeostasis [J]. *Cell Metab*, 2005, 1(1): 53-61.
- [24] Suwazono Y, Sakata K, Okubo Y, et al. Long-term longitudinal study on the relationship between alternating shift work and the onset of diabetes mellitus in male Japanese workers [J]. *J Occup*

- Environ Med, 2006, 48(5): 455-461.
- [25] Fridlyand LE, Philipson LH. Reactive species and early manifestation of insulin resistance in type 2 diabetes [J]. Diabetes Obes Metab, 2006, 8(2): 136-145.
- [26] Choo HJ, Kim JH, Kwon OB, et al. Mitochondria are impaired in the adipocytes of type 2 diabetic mice [J]. Diabetologia, 2006, 49(4): 784-791.
- [27] Højlund K, Mogensen M, Sahlin K, et al. Mitochondrial dysfunction in type 2 diabetes and obesity [J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2008, 37(3): 713-731.

- [28] Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes [J]. Science, 2006, 306(5695): 457-461.
- [29] Ozawa K, Miyazaki M, Matsuhisa M, et al. The endoplasmic reticulum chaperone improves insulin resistance in type 2 diabetes [J]. Diabetes, 2005, 54(3): 657-663.

(收稿日期: 2010-04-19; 修回日期: 2010-09-29)

(本文编辑: 潘雪飞)

骨性膝关节炎的针灸治疗方法

丁勤能¹ 综述, 徐兰凤² 审校

【摘要】 本文从针灸的方法及取穴特点两方面综述近十年来针灸治疗骨性膝关节炎的临床研究现状, 并作了展望, 为进一步研究针灸治疗骨性膝关节炎提供努力的方向。

【关键词】 骨性膝关节炎; 针灸

中图分类号: R684.3 文献标志码: A 文章编号: 1672-271X(2010)06-0529-03

骨性膝关节炎是骨关节炎(osteoarthritis, OA)中最常见的疼痛、僵硬及活动受限, 影响患者生活能力。祖国医学把本病归入“痹证”、“骨痹”、“筋伤”、“劳损”等范畴, 历代医家对病因的认识基本一致, 认为主要与年老体衰, 长期劳损, 外感风寒湿邪有关。病因主要为年老肝肾亏虚, 筋骨失养, 长期劳损, 血瘀气滞。而风寒湿邪杂至, 痹阻经络是本病发生、发展的根本。治疗方法有中医、西医、中西医结合等。以针灸为主的治疗方法对该病取得了较好的疗效, 有关针灸治疗膝骨性关节炎的报道日益增多, 有用不同的治疗方法观察临床疗效, 亦有对其治疗作用机制的研究, 目的在于探讨如何能提高疗效的最佳方法。现将针灸治疗骨性膝关节炎的方法综述如下。

1 针灸方法

1.1 传统针刺 这是目前临床上治疗骨性膝关节炎最常用的方法, 一般使用单纯针刺的治疗方法比较少, 常与其他辅助治疗配合使用。何庆勇等^[1]采用以痛为俞、局部取穴的原则, 针刺血海、梁丘等穴, 辨证加减, 配合自制中药, 治疗 33 例, 总有效率 96.97%。张小玲等^[2]报道使用常规针刺后, 紧接着

在相关穴位上做中频治疗(高级电脑中频治疗仪 YK-2000B/C 型), 每次治疗 20 min, 总有效率 96.0%, 同时认为针灸配合中频治疗的效果优于单用针灸。

1.2 温针灸 温针灸是针刺与艾灸相结合的一种方法, 又称针柄灸, 即在留针过程中, 将艾绒搓团捻裹于针柄上点燃, 通过针体将热力传入穴位, 现在一般使用艾柱为多。李永红等^[3]将 100 例随机分为治疗组和对照组各 50 例, 治疗组采用针刺膝三针(阳陵泉、内外膝眼)等穴位, 行捻转手法, 得气后将 1.5 cm 长艾条插在针柄上点燃施灸, 每针燃尽 3 段艾条, 各穴均留针 20 min。对照组取穴、留针同治疗组, 不加艾条灸, 10 次为一疗程, 连续观察两个疗程, 结果显示治疗组的总有效率 91.7%, 明显优于对照组的总有效率 83.9%。王学普^[4]采用温针配合刮痧治疗 48 例, 采用长约 1 cm, 直径约 0.5 cm 的梭型艾绒捏在针柄上, 点燃直到燃尽为止, 使热力传入患处, 经过 1~3 个疗程, 总有效率 97.9%。

1.3 灸法 李宁等^[5]使用艾条悬灸腰阳关和犊鼻后再配合运动疗法, 对止痛和关节稳定度的疗效明显优于采用的物理远红外线治疗仪, 总有效率 100%。廖钰等^[6]将 150 例随机分为三组, 分别是双艾条加手法组、单艾条不加手法组、温针灸组, 观察 3 组疗法对膝关节炎近期和中长期疗效, 结果显示双艾条加手法组和温针灸组明显优于单艾条不加手法组, 同时研究认为不同的艾灸方法、刺激量治疗膝

作者简介: 丁勤能(1978-), 女, 江苏宜兴人, 医学硕士, 从事针灸、康复临床工作

作者单位: 1. 210002 江苏南京, 南京军区南京总医院康复医学科; 2. 210029 江苏南京, 南京中医药大学第二临床医学院